

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cisplatino Hikma 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 1 mg de cisplatino.

Cada vial individual de 50 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de cisplatino.

Cada vial individual de 100 ml de concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de cisplatino.

#### Excipiente con efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 3,54 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución transparente, de incolora a amarilla pálida sin partículas en un vial de vidrio ámbar, prácticamente libre de partículas.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Cisplatino Hikma está indicado para el tratamiento de:

- Cáncer testicular metastásico o avanzado
- Cáncer de ovario metastásico o avanzado
- Carcinoma de vejiga metastásico o avanzado
- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, metastásico o avanzado
- Carcinoma de pulmón no microcítico, metastásico o avanzado
- Carcinoma de pulmón microcítico, metastásico o avanzado.

Cisplatino está indicado en el tratamiento del carcinoma cervical en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o radioterapia.

Cisplatino puede utilizarse como monoterapia o en terapia de combinación.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### **Adultos y población pediátrica**

La dosis de cisplatino depende de la enfermedad principal, de la respuesta esperada, y de si el cisplatino se utiliza como monoterapia o combinado con diferentes medicamentos quimioterápicos. Las pautas de dosificación son aplicables tanto para adultos como para niños.

En monoterapia, se recomiendan los siguientes dos regímenes de dosificación:

- Dosis única de 50 a 120 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada 3-4 semanas;
- De 15 a 20 mg/m<sup>2</sup>·día durante 5 días, cada 3-4 semanas.

Si el cisplatino se usa en quimioterapia de combinación la dosis de cisplatino debe reducirse. Una dosis típica son 20 mg/m<sup>2</sup> o más una vez cada 3-4 semanas.

Para el tratamiento del cáncer cervical, el cisplatino se utiliza combinado con radioterapia. Una dosis típica son 40 mg/m<sup>2</sup>/semana durante 6 semanas.

Para las advertencias y precauciones a tener en cuenta antes de iniciar el siguiente ciclo de tratamiento (ver sección 4.4).

En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente (ver sección 4.3).

La solución de cisplatino para perfusión preparada según las instrucciones (ver sección 6.6.) debe administrarse por perfusión intravenosa durante un período de 6 a 8 horas.

Debe mantenerse una adecuada hidratación de 2 a 12 horas antes de la administración hasta un mínimo de 6 horas después de la administración de cisplatino. Es necesaria la hidratación para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino. Se realiza por perfusión intravenosa de una de las siguientes soluciones:

- Solución de cloruro de sodio al 0,9%;
- Mezcla de solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1).

#### Hidratación antes del tratamiento con cisplatino:

Perfusión intravenosa de 100 a 200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de como mínimo 1 litro.

#### Hidratación después de terminar la administración de cisplatino:

Perfusión intravenosa de otros 2 litros a un ritmo de 100 a 200 ml por hora durante un período de 6 a 12 horas.

Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que la secreción de orina sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación. La diuresis forzada puede realizarse administrando por vía intravenosa 37,5g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal.

La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a 60 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

Es necesario que el paciente beba grandes cantidades de líquidos durante 24 horas después de la perfusión de cisplatino para asegurar una adecuada secreción de orina.

#### Forma de administración

Cisplatino Hikma tiene que diluirse antes de administrarse y debe administrarse por perfusión intravenosa durante un período de 6 a 8 horas. Para consultar las instrucciones sobre la dilución del producto antes de la administración, ver sección 6.6.

La solución diluida debe administrarse sólo por perfusión intravenosa (ver más adelante). Para la administración debe evitarse cualquier material que contenga aluminio y que pueda ponerse en contacto con el cisplatino (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) (ver sección 6.2).

### 4.3. Contraindicaciones

Cisplatino está contraindicado en pacientes:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 u otros compuestos que contengan platino;
- con insuficiencia renal preexistente (depuración de creatinina < 60 ml/min)\*;
- con deshidratación (es necesaria una pre y pos hidratación para prevenir una disfunción renal grave);
- con mielosupresión;
- con deterioro auditivo preexistente\*;
- con neuropatía causada por cisplatino;
- en periodo de lactancia (ver sección 4.6);
- en combinación con vacunas vivas, incluyendo la vacuna de la fiebre amarilla (ver sección 4.5);
- en combinación con fenitoína como uso profiláctico (ver sección 4.5);

\*Debido al hecho de que cisplatino es nefrotóxico y neurotóxico (en particular ototóxico). Estas toxicidades pueden ser acumulativas en caso que los desórdenes de este tipo prexistan.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cisplatino únicamente puede ser administrado bajo supervisión de médicos cualificado en oncología en condiciones que permitan un seguimiento y una vigilancia adecuados. Debe disponerse de equipo de apoyo para controlar las reacciones anafilácticas.

Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que provoca la formación de un precipitado negro de platino. Debe evitarse el contacto de cualquier utensilio para administración que contengan aluminio IV, agujas, catéteres y jeringas (ver sección 6.2).

La solución para perfusión no debe mezclarse con otros medicamentos o aditivos. (ver sección 6.2.)

El control y gestión apropiados del tratamiento y sus complicaciones sólo podrán ser debidamente tratadas si se dispone de un diagnóstico adecuado y de facilidades de tratamiento.

Antes, durante y después de la administración de cisplatino, deben determinarse los siguientes parámetros de las funciones de los órganos:

- función renal;
- función hepática;
- función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas);
- electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio, magnesio).

Debe retrasarse la repetición del tratamiento de cisplatino hasta que los siguientes parámetros muestren de nuevo valores normales:

- Creatinina sérica  $\leq 130 \mu\text{mol/l}$  resp. 1,5 mg/dl
- Urea < 25 mg/dl
- Número de leucocitos > 4.000/ $\mu\text{l}$  resp. >  $4,0 \times 10^9/\text{l}$
- Plaquetas > 100.000/ $\mu\text{l}$  resp. >  $100 \times 10^9/\text{l}$
- Audiograma: resultados dentro de la normalidad

#### Nefrotoxicidad

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa grave. Una excreción urinaria de 100 ml/hora o superior tiende a disminuir al mínimo la nefrotoxicidad por cisplatino. Para ello es preciso prehidratar con 2 litros

de una solución intravenosa apropiada, e hidratación similar después de cisplatino (se recomiendan 2.500 ml/m<sup>2</sup>/24 horas). Si la hidratación no es capaz de inducir o mantener una excreción urinaria adecuada, es aconsejable la administración de un diurético osmótico (p.ej., manitol).

La hiperuricemia y la hiperalbunemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.

### Neurotoxicidad

Se han descrito casos graves de neuropatías.

Estas neuropatías pueden ser irreversibles y manifestarse a través de parestesia, arreflexia y una pérdida propioceptiva y una sensación de vibraciones. También se ha descrito una pérdida de la función motora. Deberá realizarse un examen neurológico a intervalos regulares.

La neurotoxicidad parece ser acumulativa. Antes de cada curso, se debe establecer la ausencia de síntomas de neuropatía periférica.

### Ototoxicidad

Se ha observado ototoxicidad en hasta el 31% de los pacientes tratados con una dosis única de 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino, que se manifiesta por tinnitus y/o pérdida de audición en las frecuencias altas (4.000 a 8.000 Hz). Ocasionalmente puede aparecer disminución auditiva en los tonos normales de conversación. Los efectos ototóxicos pueden ser más graves en niños tratados con cisplatino. La pérdida auditiva puede ser unilateral o bilateral, y tiende a ser más frecuente y grave con la repetición de las dosis; sin embargo, en raras ocasiones tras la dosis inicial de cisplatino se ha descrito sordera.

La ototoxicidad puede potenciarse por irradiación craneal previa o simultánea y puede estar relacionada con la concentración plasmática máxima de cisplatino. No está claro si la ototoxicidad inducida por cisplatino es reversible. También deberán realizarse audiometrías antes de iniciar el tratamiento con cisplatino y siempre después de iniciar otro ciclo de tratamiento. También se ha descrito toxicidad vestibular (ver sección 4.8).

### Reacciones alérgicas

Al igual que otros productos basados en platino, pueden darse reacciones de hipersensibilidad (reacciones anafilácticas) que aparecen en la mayoría de casos durante la perfusión y requieren una interrupción de la misma y un tratamiento sintomático adecuado. Se han descrito reacciones cruzadas, en ocasiones mortales, con todos los componentes de platino (ver sección 4.8 y sección 4.3).

### Función hepática y fórmula hematológica

Debe controlarse la función hepática y la fórmula hematológica a intervalos regulares.

### Potencial carcinogénico

Raramente se ha observado en humanos el desarrollo de leucemia aguda de manera coincidente con el uso de cisplatino, generalmente se asoció en combinación con otros agentes leucemogénicos.

Cisplatino es mutagénico en bacterias y produce alteraciones cromosómicas en cultivos tisulares de células animales. Es posible la carcinogenicidad, aunque no se haya demostrado. Cisplatino es teratogénico y embriotóxico en ratones.

### Reacciones en el lugar de la inyección

Pueden tener lugar reacciones en el lugar de la inyección durante la administración de cisplatino. Teniendo en cuenta la posibilidad de extravasación, se recomienda monitorizar estrechamente el lugar de la perfusión para posibles infiltraciones durante la administración del medicamento. Se desconoce por el momento un tratamiento para las reacciones por extravasación.

En casos de extravasación:

- finalizar inmediatamente la perfusión de cisplatino;
- no mover la aguja, aspirar el extravasado del tejido, y aclarar con solución de cloruro de sodio al 0,9% (si se utilizan soluciones con concentraciones más altas de cisplatino que las recomendadas ver sección 6.6.).

### ADVERTENCIAS

Este agente citostático tiene una toxicidad más marcada que la que habitualmente se detecta en la quimioterapia antineoplásica.

La toxicidad causada por cisplatino puede incrementarse por el uso combinado con otros medicamentos que son tóxicos para dichos órganos o sistemas.

Es necesario un cuidado especial en pacientes con infecciones agudas bacterianas o víricas.

Pueden experimentarse náuseas y vómitos intensos que requieran un tratamiento antiemético. A menudo después de la administración de cisplatino se producen náuseas, vómitos y diarrea (ver sección 4.8). Estos síntomas desaparecen en la mayoría de pacientes después de 24 horas. Pueden continuar náuseas y anorexia menos graves hasta siete días después del tratamiento.

La administración profiláctica de un antiemético puede ser efectiva para aliviar o prevenir las náuseas y los vómitos. La pérdida de líquidos por vómitos y diarrea debe ser compensada.

Deberá supervisarse detenidamente la ototoxicidad, la mielodepresión y las reacciones anafilácticas (ver sección 4.8).

Cisplatino ha demostrado ser mutagénico y también afecta la fertilidad. Otras sustancias antineoplásicas han demostrado ser carcinogénicas y esta posibilidad debe tenerse en cuenta en un uso a largo plazo del cisplatino.

### Anticonceptivos

Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino (ver sección 4.6).

### Excipientes

Cisplatino Hikma 50 mg/ 50 ml contiene 177 mg de sodio por vial equivalente a 8,9% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Cisplatino Hikma 100 mg/ 100 ml contiene 354 mg de sodio en cada envase de 100 ml equivalente a 17,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

### Preparación de la solución intravenosa

### Advertencia

Al igual que con todos los demás productos potencialmente tóxicos, las precauciones son esenciales al manipular la solución de Cisplatino Hikma. Es posible que se produzcan lesiones cutáneas en caso de exposición accidental al producto. Es recomendable llevar guantes. En caso de que la solución de cisplatino entre en contacto con la piel o las membranas mucosas, lávese la piel o las membranas mucosas vigorosamente con agua y jabón.

Se recomienda ajustarse a los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación de agentes citostáticos.

Antes de administrar la solución al paciente, verificar la claridad de la solución y la ausencia de partículas.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### *Sustancias nefrotóxicas:*

La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.e. cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p.e. aminoglucósidos) potenciarán los efectos tóxicos del cisplatino en los riñones. Se aconseja precaución durante o después del tratamiento con cisplatino con las sustancias eliminadas principalmente por vía renal, p. ej. agentes citostáticos tales como bleomicina y metotrexato, ya que la eliminación renal puede ser reducida.

La toxicidad renal de la ifosfamida puede ser mayor cuando se utiliza con cisplatino o en pacientes a quienes se les haya administrado cisplatino anteriormente.

Se observó una reducción de los valores de litio en sangre en unos cuantos casos después del tratamiento con cisplatino combinado con bleomicina y etopósido. Se recomienda, por lo tanto, monitorizar los valores de litio.

La aparición de nefrotoxicidad causada por cisplatino puede ser intensificada por el tratamiento concomitante con antihipertensivos que contengan furosemida, hidralazina, diazóxido, y propanolol.

Puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona si se utilizan conjuntamente con cisplatino, ya que cisplatino causa un aumento de la concentración de ácido úrico sérico.

Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a  $60 \text{ mg/m}^2$ , cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

El uso simultáneo de ifosfamida incrementa la excreción de proteínas.

##### *Sustancias ototóxicas:*

La administración concomitante de medicamentos ototóxicos (p.ej. aminoglicósidos, diuréticos del asa) potenciará el efecto tóxico de cisplatino en la función auditiva. Excepto en pacientes que reciben dosis de cisplatino superiores a  $60 \text{ mg/m}^2$ , cuya secreción de orina es inferior a 1.000 ml por 24 horas, no debe aplicarse diuresis forzada con diuréticos del asa en vista de una posible lesión en las vías renales y ototoxicidad.

La ifosfamida puede aumentar la pérdida de audición debido al cisplatino.

##### *Vacunas inactivas:*

La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada debido al riesgo de una enfermedad vacunal sistémica mortal (ver sección 4.3.). En vista del riesgo de enfermedades generalizadas se recomienda el uso de una vacuna inactiva, si está disponible.

No deben administrarse vacunas de virus vivos durante los tres meses siguientes al final del tratamiento con cisplatino.

#### *Anticoagulantes orales:*

El uso simultáneo de anticoagulantes orales requiere un aumento en la frecuencia de la monitorización INR.

#### *Antihistamínicos, fenotiazinas y otros:*

El uso simultáneo de antihistamínicos, buclizina, ciclizina, loxapina, meclozina, fenotiazinas, tioxantenos o trimetobenzamidas pueden enmascarar síntomas de ototoxicidad (tales como mareo y tinnitus).

#### *Combinación piridoxina + altretamina:*

En un estudio aleatorizado con pacientes que presentaban carcinoma avanzado de ovario la respuesta a la terapia fue influenciada negativamente por la administración simultánea de piridoxina y altretamina (hexametilmelamina) y cisplatino.

#### *Paclitaxel:*

El tratamiento con cisplatino previo a una perfusión con paclitaxel puede reducir el aclaramiento de paclitaxel en un 33% y por tanto puede intensificar la neurotoxicidad.

#### *Sustancias anticonvulsivas:*

Las concentraciones séricas de medicamentos anticonvulsivos pueden permanecer a niveles subterapéuticos durante el tratamiento con cisplatino. Cisplatino puede reducir la absorción de fenitoína con un menor control de la epilepsia cuando la fenitoína se administra como tratamiento actual. Durante la terapia con cisplatino está estrictamente contraindicado el inicio de un nuevo tratamiento anticonvulsivante con fenitoína (ver sección 4.3.).

#### *Otros:*

El uso simultáneo de mielosupresores o radiación aumentará los efectos de la actividad mielosupresora del cisplatino.

Cisplatino administrado en combinación con bleomicina y vinblastina puede conducir al fenómeno de Raynaud.

En un estudio en pacientes con cáncer con tumores metastásicos o avanzados, el docetaxel en combinación con cisplatino indujo más efectos neurotóxicos graves (relacionados con la dosis y sensoriales) que el fármaco como agente solo en dosis similares.

Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino.

Debe tenerse en consideración la excesiva inmunosupresión con riesgo de linfoproliferación en el uso concomitante de cisplatino y ciclosporina.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad de concebir/anticonceptivos en hombres y mujeres

Tanto los pacientes varones como mujeres deben usar anticonceptivos para prevenir la concepción y/o reproducción durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.

### Embarazo

No existen datos suficientes del uso del cisplatino en mujeres embarazadas. De todos modos, basado en sus propiedades farmacológicas se sospecha que el cisplatino causa graves defectos congénitos. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva y carcinogenicidad transplacentaria (ver sección 5.3). El cisplatino está contraindicado durante el período de embarazo salvo que sea claramente necesario.

### Lactancia

Cisplatino Hikma se excreta en la leche humana. Está contraindicada la lactancia durante el tratamiento (ver sección 5.3).

### Fertilidad

Se recomienda asesoramiento genético si el paciente desea tener niños tras la finalización del tratamiento. Cisplatino puede causar esterilidad temporal o irreversible. Se debe considerar la crioconservación del esperma (ver también sección 4.4).

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, el perfil de reacciones adversas (sistema nervioso central y sentidos especiales) puede tener una ligera o moderada influencia en la habilidad de los pacientes para conducir y para utilizar máquinas. Los pacientes que sufran estas reacciones adversas (p.e. somnolencia o vómitos) deben evitar conducir y utilizar máquinas.

## **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas dependen de la dosis utilizada y pueden tener efectos acumulativos.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas (>10%) de cisplatino fueron hematológicas (leucopenia, trombocitopenia y anemia), gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos y diarrea), trastornos del oído (deterioro auditivo), trastornos renales (fallo renal, nefrotoxicidad, hiperuricemia) y fiebre.

Se han notificado efectos tóxicos graves en los riñones, médula ósea y oídos hasta en un tercio de los pacientes administrados con una dosis única de cisplatino; los efectos están generalmente relacionados con la dosis y son acumulativos. La ototoxicidad puede ser más grave en niños.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante los ensayos clínicos, o posterior a la comercialización y han sido clasificadas utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $\leq 1/1.000$ ); muy raras ( $\geq 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

### **Tabla de reacciones adversas reportados durante ensayos clínicos o experiencia postmarketing (términos MedDRA)**

<b>Clase órgano del sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término MedDRA</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Sepsis
	No conocidas	Infección <sup>a</sup>
Trastornos del sistema linfático	Muy frecuentes	Fallo de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia

y sanguíneo	No conocidas	Anemia hemolítica con prueba de Coombs
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Leucemia aguda
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacción anafilactoide <sup>b</sup> Hipersensibilidad
	Raras	Inmunosupresión
Trastornos endocrinos	No conocidas	Aumento de amilasa en sangre, secreción inapropiada de hormona antidiurética
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Hiponatremia
	Poco frecuentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercolesterolemia
	Muy raras	Aumento de hierro en sangre
	No conocidas	Deshidratación, hipopotasemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, tetania
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Neurotoxicidad
	Raras	Convulsión, neuropatía periférica, leucoencefalopatía, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior
	No conocidas	Accidente cerebrovascular, infarto hemorrágico, infarto isquémico, ageusia, arteritis cerebral, síndrome de Lhermitte, mielopatía, neuropatía autonómica,
Trastornos oculares	Raras	Neuritis óptica retrobulbar, alteración en el movimiento de los ojos
	No conocidas	Visión borrosa, ceguera de colores, ceguera cortical, neuritis óptica, papiloedema, pigmentación retinal
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Ototoxicidad
	No conocidas	Tinnitus, sordera
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Arritmia, bradicardia, taquicardia
	Raras	Infarto de miocardio, enfermedad grave de las arterias coronarias
	Muy raras	Paro cardíaco
	No conocidas	Trastorno cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	Flebitis en el lugar de la inyección Tromboembolismo venoso
	Raras	Hipertensión
	No conocidas	Microangiopatía trombótica (síndrome urémico hemolítico), Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos	Frecuentes	Disnea, neumonía y fallo respiratorio
	No conocidas	Embolia pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Raras	Estomatitis
	No conocidas	Vómitos, náuseas, anorexia, hipo, diarrea
Trastornos de la piel y del	Frecuentes	Eritema, úlcera cutánea, edema

tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Prurito, urticaria
	No conocidas	Erupción cutánea, alopecia
Alteraciones musculoesqueléticas y de los tejidos conjuntivos	No conocidas	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	Fallo renal agudo <sup>c</sup> , alteración renal tubular, hiperuricemia
Trastornos del aparato reproductor y de la	Poco frecuentes	Espermatogénesis y ovulación anormales, y ginecomastia dolorosa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	No conocidas	Pirexia (muy frecuente), astenia, malestar, extravasación en el lugar de la inyección <sup>d</sup>
Investigaciones	Raras	Aumento de albúmina en sangre

a: Complicaciones infecciosas han provocado el fallecimiento de algunos pacientes.

b: Los síntomas indicados de reacciones anafilactoides tales como el edema facial (edema facial de PC), respiración asmática, broncoespasmos, taquicardia e hipertensión se incluyen en el paréntesis de reacciones anafilactoides en la tabla de frecuencias de AE.

c: Elevaciones en BUN y creatinina, ácido úrico sérico y/o reducción de aclaramiento de creatinina se incluyen en fallo/insuficiencia renal.

d: Toxicidad local en tejidos blandos como consecuencia de la extravasación que puede producir celulitis, fibrosis y necrosis (común), dolores (comunes) y edemas (comunes) y eritema (común).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

##### **La precaución es esencial a fin de prevenir de una sobredosis accidental.**

La hidratación eficaz y la diuresis osmótica pueden ayudar a reducir la toxicidad, siempre que se aplique inmediatamente después de la sobredosis.

En caso de sobredosis ( $\geq 200 \text{ mg/m}^2$ ), es posible que se produzcan efectos directos en el centro respiratorio, lo que podría provocar trastornos respiratorios potencialmente mortales y alteración del equilibrio ácido-base debido al paso de la barrera hematoencefálica.

La sobredosificación aguda con este medicamento puede producir fallo renal, fallo hepático, sordera, toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de retina), mielosupresión significativa, náuseas y vómitos intratables y/o neuritis. Además, tras una sobredosis, puede sobrevenir la muerte.

No se han establecido antídotos probados para los casos de sobredosificación por cisplatino. La hemodiálisis, incluso cuando se inicia 4 horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto en la eliminación del platino del organismo debido a la rápida y elevada fijación de cisplatino a las proteínas.

El tratamiento de la sobredosificación debe incluir medidas generales de soporte.

Las convulsiones pueden tratarse con anticonvulsivos apropiados. La función renal, la función cardiovascular y los recuentos sanguíneos deben controlarse diariamente para evaluar la toxicidad potencial para estos sistemas. Los niveles séricos de magnesio y calcio deben controlarse cuidadosamente, al igual

que los síntomas y signos de irritabilidad muscular voluntaria. Si se desarrolla tetania sintomática, se deben administrar suplementos de electrolitos. Las enzimas hepáticas séricas y el ácido úrico también deben controlarse diariamente después de una sobredosis aguda.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos, Compuestos del platino, código ATC: L01XA01

#### Mecanismo de acción

Cisplatino es una sustancia inorgánica que contiene un metal pesado [cis-diamino dicloroplatino (II)]. Esta sustancia inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas del ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado.

Aunque la actividad principal del cisplatino parece ser la inhibición de la síntesis de ADN, el proceso antineoplásico incluye otras actividades, tales como ampliación de la inmunogenicidad tumoral. Las funciones oncológicas del cisplatino son comparables con las funciones de los agentes alquilantes. El cisplatino también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas. El cisplatino no parece ser específico del ciclo celular. Las actividades citotóxicas del cisplatino se producen por unión a todas las bases de ADN, con preferencia por la posición N-7 de guanina y adenosina.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Distribución

Tras la administración intravenosa, el cisplatino se distribuye rápidamente a todos los tejidos pero penetra muy poco en el sistema nervioso central. Las concentraciones más altas se alcanzan en el hígado, riñones, vejiga, tejido muscular, piel, testículos, próstata, páncreas y bazo.

#### Eliminación

Tras una administración intravenosa, la eliminación de la parte filtrable no unida a las proteínas se ejecuta de forma bifásica, con una semivida inicial y terminal de 10-20 minutos y 32-53 minutos, respectivamente. La eliminación de la cantidad total de platino se ejecuta de forma trifásica con vidas medias de 14 minutos, y 274 minutos y 53 días, respectivamente.

Cisplatino se une a proteínas plasmáticas en un 90%.

La secreción tiene lugar principalmente a través de la orina: el 27-43% de la dosis administrada se recupera en la orina en los primeros cinco días tras el tratamiento. El platino también se excreta en la bilis.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### *Toxicidad crónica*

Los modelos de toxicidad crónica indican lesión renal, depresión de la médula ósea, trastornos gastrointestinales y ototoxicidad.

### ***Mutagénesis y carcinogénesis***

Cisplatino es mutágeno en numerosas pruebas in vitro e in vivo (sistemas de pruebas bacterianas y deficiencias cromosómicas en células animales y cultivos de tejidos). Estudios a largo plazo con cisplatino en ratones y ratas han detectado efectos carcinogénicos.

### ***Toxicidad de la reproducción***

En ratas, la supresión gonadal que produce amenorrea o azoospermia puede ser irreversible y causar infertilidad definitiva. En ratas hembra cisplatino indujo cambios morfológicos en los ovarios, causando infertilidad reversible y parcial.

Estudios en ratas han mostrado que la exposición durante el embarazo produce tumores en la descendencia del adulto.

Cisplatino es embriotóxico y teratogénico para ratones y ratas, y se han descrito defectos en ambas especies. El cisplatino se excretó en la leche.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Cloruro de sodio  
Ácido clorhídrico 37%  
Hidróxido de sodio (E-524)  
Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

No lo ponga en contacto con aluminio. Cisplatino reacciona con el aluminio, lo que resulta en la producción de un precipitado negro de platino. Por lo tanto, debe evitarse el contacto de cualquier utensilio que contenga aluminio (utensilios para perfusión intravenosa, agujas, catéteres, jeringas) con el cisplatino. El cisplatino se descompone en una solución con bajo contenido de cloruro; la concentración de cloruro deberá ser como mínimo equivalente a un 0,45% de cloruro de sodio.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamento. Los antioxidantes (como el metabisulfito sódico), bicarbonatos (bicarbonato sódico), sulfatos, fluorouracilo y paclitaxel pueden inactivar el cisplatino en sistemas de perfusión.

Cisplatino debe ser usado únicamente con los diluentes mencionados en la sección 6.6.

### **6.3. Periodo de validez**

Antes de su apertura: 3 años

Caducidad una vez abierto:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución diluida durante 56 días a 20 - 25°C, expuesto o protegido de la luz. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento una vez abierto son responsabilidad del usuario.

Caducidad tras dilución

La estabilidad química y física en uso después de la dilución con los líquidos para perfusión descritos en la sección 6.6, indica que después de la dilución con los líquidos intravenosos recomendados, Cisplatino Hikma permanece estable durante 48 horas a una temperatura ambiente de 15 - 25 ° C bajo protección de la luz.

La solución diluida debe protegerse de la luz.

No conservar las soluciones diluidas en la nevera o el congelador.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo de almacenamiento de la solución lista para su uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del manipulador y la dilución debe llevarse a cabo en condiciones asepticas validadas y controladas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Antes de su apertura: No conservar a temperatura superior a 25°C. No refrigerar o congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las precauciones de conservación del medicamento después de diluirlo, consulte la sección 6.3. No refrigere o congele las soluciones diluidas.

##### Preparación de la administración intravenosa

Tome la cantidad de solución necesaria del vial y diluya con 1 o 2 litros de las siguientes soluciones:

- cloruro de sodio al 0,9%,
- mezcla de cloruro de sodio al 0,9% / glucosa 5 (1: 1), (concentración final resultante: cloruro de sodio al 0,45%, glucosa al 2,5%)
- cloruro de sodio al 0,9% y manitol al 1,875%
- cloruro de sodio al 0,45%, glucosa al 2,5% y manitol al 1,875%

Se ha demostrado la compatibilidad con las soluciones anteriores a concentraciones de 0,1 y 0,22 mg/ml.

NO permita que entre en contacto con material de inyección que contenga aluminio.

NO administrar sin diluir.

Para conocer las condiciones de almacenamiento después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Viales de vidrio ámbar tipo I de 50 ml y 100 ml fabricados con tapón de goma de clorobutilo recubierto de teflón y tapón de aluminio “flip-off”.

Puede que solamente estén comercializados algunos de los tamaños de envases.

## 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Consulte las guías locales de manejo de citotóxicos.

### **Preparación y eliminación del producto**

Consulte las directrices locales para agentes citotóxicos.

#### **Dilución:**

Cisplatino Hikma 1 mg / ml debe diluirse en 1 y 2 litros de cloruro de sodio inyectable al 0,9%.

#### **Administración:**

Debe ser administrado únicamente por o bajo la supervisión directa de un médico calificado con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer.

#### **Preparación (guía):**

1. Los agentes quimioterapéuticos deben ser preparados para su administración únicamente por profesionales capacitados en el uso seguro de la preparación.
2. Las operaciones como la reconstitución, dilución y transferencia a jeringas deben realizarse solo en el área designada.
3. El personal que lleve a cabo estos procedimientos debe estar adecuadamente protegido con ropa, guantes y protección para los ojos.
4. Se aconseja al personal embarazada que no manipule agentes quimioterapéuticos.

#### **Contaminación:**

(a) En caso de contacto con la piel o los ojos, la zona afectada debe lavarse con abundante agua o solución salina normal. Se puede usar una crema suave para tratar el escozor transitorio de la piel. Se debe buscar consejo médico si los ojos se ven afectados.

(b) En caso de derrame, los operadores deben ponerse guantes y limpiar el material derramado con una esponja que se mantenga en el área para tal fin. Enjuague el área dos veces con agua. Coloque todas las soluciones y esponjas en una bolsa de plástico y séllela.

#### **Eliminación:**

Las jeringas, el recipiente, los materiales absorbentes, la solución y cualquier otro material contaminado deben colocarse en una bolsa de plástico gruesa u otro recipiente impermeable e incinerarse.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da M6 8, 8A e 8B  
2705-906 Terrugem SNT, Portugal  
Tel.: +351 219608410

Fax: +351 219615102  
e-mail: portugaleuregulatory@hikma.com

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Diciembre 2021

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/ 2021